

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNATO HOSPITALAR

10 (dez)

EFEITO CARDIOVASCULAR DA KETAMINA
EM RATOS CONSCIENTES

VILBERTO ANTONIO FELIPE

FLORIANÓPOLIS/NOVEMBRO/1986.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNATO HOSPITALAR
TRABALHO CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO

TÍTULO

EFEITO CARDIOVASCULAR DA KETAMINA
EM RATOS CONSCIENTES

Autor: Vilberto Antonio Felipe *
Orientador: Prof.Dr.João Batista Calixto **

* Doutorando do Curso de Medicina da UFSC-
12.^a Fase.

Ex-bolsista do CNPq para Iniciação Cientí-
fica - Divisão de Farmacologia - Depto de
Patologia - UFSC.

** Mestre em Ciências - Professor Titular da
Disciplina de Farmacologia - Depto de
Patologia - UFSC.

FLORIANÓPOLIS/NOVEMBRO/1986.

Dedicatória

Ao Prof. Dr. Danilo Freire Duarte,
em homenagem ao seu grande interess
se no estudo da ketamina.

Agradecimento

Aos Professores da Disciplina de Farmacologia da UFSC, e em especial ao Prof. João Batista Calixto, pesquisador, que com sua amizade e paciência auxiliou-me na compreensão do espírito da pesquisa científica.

ÍNDICE

	Pg.
I - RESUMO.....	01
II - INTRODUÇÃO.....	03
III - OBJETIVO.....	08
IV - MATERIAL E METODOS.....	09
V - RESULTADOS.....	10
VI - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	14
VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

I - RESUMO

A Ketamina é um anestésico geral, não barbitúrico, derivada da fenciclidina. Produz anestesia "dissociativa" mas seu uso em anesthesiologia não tem sido maior devido a seus efeitos cardiocirculatórios, tais como o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, além de desagradável efeito psicomimético como o aparecimento de pesadelos e/ou alucinações no pós-operatório imediato e tardio. Apesar de já terem sido realizados vários estudos onde foram analisadas as ações farmacológicas da Ketamina sobre o sistema cardio-vascular em animais e humanos, bem como em drogas isoladas, ainda não havia sido feito um estudo em cobaias conscientes. O presente trabalho descreve as ações cardiovasculares (variação de pressão arterial e da frequência cardíaca) frente a injeção endovenosa Ketamina em ratos conscientes, nas doses de 1,0 - 3,0 - 10 e 30 mg/kg. Nessas doses a Ketamina aumentou a pressão arterial e a frequência cardíaca, em relação ao controle, de 18,9% e 5,97%, respectivamente para a dose de 1,0 mg/Kg; de 23,02% e 8,54% para a dose de 3,0 mg/Kg; de 25,04% e 8,16% para a dose de 10 mg/Kg e de 24,1% e 11,5% para a dose de 30 mg/Kg. Uma 5ª dose, de 100 mg/Kg foi utilizada e depressiu a pressão arterial em 48,6% em relação ao controle. Além disso foi também observado que os animais apresentavam movimentos giratórios para a esquerda e grande excitação após administração das drogas. Esses resultados sugerem que:

1 - A injeção endovenosa de Ketamina em ratos conscientes faz aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, e tal efeito provavelmente está ligado ao bloqueio da recaptação neuronal e

extraneuronal de noradrenalina e a liberação de catecolaminas circulantes no plasma;

2 - Doses elevadas de Ketamina induzem marcante efeito hipoten_{so}r, provavelmente devido ao bloqueio no influxo intracelular dos canais de sódio e cálcio;

3 - A Ketamina desencadeia alterações comportamentais quando administrada em ratos conscientes, e apesar desses efeitos centrais poderem estar envolvidos com o sistema dopaminérgico, seu real mecanismo ainda não está esclarecido.

II - INTRODUÇÃO

A Ketamina, (2(0-clorofenil) - 2 metilamino-ciclohexano), também conhecida como CI 581, é substância derivada da fenciclidina, e teve seus primeiros estudos científicos sobre sua farmacologia e os primeiros resultados concretos de seu emprego em Anestesiologia descritos por CORSEN e DOMINO, 1965. Consta que os relatos preliminares sobre a fenciclidina apontavam-na como imprópria para o uso anestésico humano, devido sua desagradável atividade psicomimética registrada, principalmente em adultos, tal como pesadelos e/ou alucinações no pós-operatório imediato e tardio. Assim, os estudos com a ketamina se tornaram mais promissores para o seu uso clínico na espécie humana quando constatou-se que esta substância produzia menos efeitos psicomiméticos que a fenciclidina, DUARTE et al., 1978.

Além desses efeitos farmacológicos desvantajosos para o paciente, seu uso também não tem sido maior em Anestesiologia devido a suas ações cardiocirculatórias, tais como o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, efeitos descritos tanto em animais como em pacientes anestesiados, VIRTUE et al., 1967; TRABER et al., 1968, 1969, 1970; CORSEN et al., 1969; SPOREL e KANDEL., 1971; TWEED et al., 1972; ADAMS et al., 1976; NAKAJIMA et al., 1977; NOCITE et al., 1978.

Por outro lado é também descrito que a ketamina produz pouco relaxamento muscular (ou aumento, principalmente em masseter e musculatura dos membros); não é comum obstrução aérea ;

deprime o reflexo da tosse; ficam mantidos os reflexos laríngeos e faríngeos; aumenta o débito cardíaco, o fluxo cerebral, a pressão intra-craniana e intra-ocular e o metabolismo; produz no EEG padrões de ondas teta; necessita de ambiente calmo e quieto para ser administrada e promove uma anestesia denominada "dissociativa" (dissociação entre as estruturas talâmicas e corticais, permitindo que os impulsos sensoriais cheguem às áreas corticais de recepção sem que os mesmos sejam integrados nas áreas de associação). Nos pós-operatório o paciente necessita de várias horas para acordar, período este acompanhado de sonhos desagradáveis e/ou alucinações, que podem ser estender por dias ou semanas. A incidência desses efeitos é menor em crianças, podendo ser amenizada pelo uso de tranquilizantes no pre, intra e pós-operatório. Assim, a Ketamina é contra-indicada para pacientes com distúrbios psiquiátricos; em hipertensos e para certos tipos de cirurgia ocular. Sua apresentação comercial mais difundida é conhecida com o nome de KETALAR (Cloridrato de Ketamina, Parke-Davis), sendo classificada como um anestésico geral de ação rápida, não barbitúrico, para uso parenteral na dosagem de 1 a 2 mg/kg endovenoso ou 4 a 6 mg/kg intramuscular (doses para adultos), com suplementação de 1/3 ou 1/2 da dose inicial durante o ato cirúrgico, necessitando uma complementação com droga relaxante muscular se necessário na cirurgia. GOODMAN e GILMANN'S, 1980.

Na procura da explicação dos efeitos circulatórios induzidos pela Ketamina, várias hipóteses têm sido propostas. BARAKA et al., 1973; ZIGMOND et al., 1972, apontaram para esta droga um aumento da noradrenalina circulante, enquanto MATSUKI et al., 1974, demonstrou uma boa correlação entre a liberação de

noradrenalina plasmática com o aparecimento de hipertensão e taquicardia. O aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca pode ser explicado tanto por efeito central, TRABER, 1970; CHODOFF, 1972; ALEN, 1974; como por ação periférica, VIRTUE et al., 1967; MILETICH et al., 1973; no entanto o verdadeiro papel de cada um desses sistemas não está perfeitamente esclarecido. Os efeitos cardio-circulatórios da Ketamina (2 mg/kg i.v.) em pacientes submetidos à bloqueio peridural alto (cervical) e baixo (lombar) foram estudados por MAYUMI et al., 1985, e este pode constatar que no bloqueio cervical os efeitos de aumento de pressão arterial e frequência cardíaca induzidos pela Ketamina foram parcialmente suprimidos, não acontecendo o mesmo no bloqueio lombar e atribui aquele fato à uma provável simpatectomia cardíaca induzida, com consequente limitação da ação da Ketamina nos "pools" de catecolaminas.

A interação desta droga com o sistema adrenérgico foi analisada sob novos ângulos. Nesse sentido, trabalho desenvolvido por DUARTE et al., 1978, apontou para a Ketamina efeito similar, porém menos potente, ao produzido pela cocaína no canal diferente de rato (bloqueio da captação de noradrenalina), confirmando assim algumas indicações descritas na literatura, MILETICH, 1973; NEDERGAARD, 1974; indicando que a Ketamina pode provocar a liberação de estoques lábeis de noradrenalina recém captada pelos terminais adrenérgicos. Mais recentemente, LUNDY et al., 1984, retornaram ao assunto e demonstraram que a Ketamina bloqueia a captação neuronal e extra-neuronal de catecolaminas, efeito este dependente do tipo de tecido em questão e da morfologia da inervação adrenérgica do mesmo. Existem também indicações de que a Ketamina pode deprimir a estimulação pré-

ganglionar, MAHMOODI et al., 1980; JUNG et al., 1980; VERANO et al., 1985.

Com o objetivo de evidenciar os efeitos da Ketamina sobre fragmentos de úteros grávidos de várias espécies animais, DUARTE et al., 1979, mostraram que somente doses elevadas dessa substância promoveram relaxamento de fragmentos uterinos grávidos de cadelas e humano, enquanto que com doses 100 vezes menores foi observado significativa diminuição do tônus em fragmentos de útero grávido de roedores, sugerindo para este último resultado uma participação ativa do AMP-cíclico, e para o resultado anterior, um mecanismo análogo ao das drogas que promovem anestesia local. No sentido de observar os efeitos inibitórios da Ketamina em útero isolado de rato, CALIXTO et al., 1983, demonstraram que a Ketamina, como o verapamil e a papaverina, pode induzir relaxamento uterino através de uma interação com o íon cálcio. Diversos trabalhos demonstraram um efeito depressor para a Ketamina sobre a fibra muscular, em altas doses, como resultado do bloqueio na translocação do cálcio (Ca^{2+}) intracelular, mecanismo este semelhante ao descrito para os anestésicos locais. GOLDBERG et al., 1970; YAMANAKA et al., 1974; LUNDY et al., 1975; DUARTE et al., 1978, 1979; ALTURA et al., 1980; CALIXTO et al., 1983; CALIXTO e LOCH, 1985; TAKARA et al., 1986. Em que pese as evidências indicando que a Ketamina possa apresentar efeito analgésico, SMITH et al., 1979; FRATTA et al., 1984; TAKAHASHI et al., 1986; demonstraram que a Ketamina não interage diretamente com os receptores opiáceos.

A Ketamina parece também interferir com o hormônio luteinizante, com a redução da testosterona, principalmente no 2º

dia após o ato cirúrgico, além de estimular a função suprarrenal com consequente aumento na secreção de cortisol, OYAMA et al., 1977. Por outro lado pode também inibir a secreção gástrica de ácido clorídico em intensidade comparável aos valores obtidos com atropina e hexametônio. Este efeito é diminuído quando há uma estimulação simpática, tal como a potenciada pela cocaína, sugerindo mais uma vez a participação do sistema adrenérgico. TACCA et al., 1978. A Ketamina também potencializa a resposta pressora da serotonina (5-Ht) nos vasos mesentéricos de ratos e impede sua captação extraneuronal, FUKUDA, et al., 1986. No cérebro, KARI et al., 1978, demonstrou que a ação da Ketamina provoca aumento de epinefrina em 25%; serotonina em 28%; 5-hidroxi-ácido indolacético em 32%; em contraposição ao decréscimo de 43% em relação à norepinefrina e 58% em relação à dopamina, dados que evidenciam a significativa habilidade da Ketamina em interferir com as monoaminas cerebrais.

No que concerne aos efeitos psicominéticos induzidos pela Ketamina, caracterizado em algumas espécies pelo comportamento de girar para a esquerda indefinidamente, MORATO e TAKAHASHI, 1986, sugerem que este comportamento não seja mediado somente por mecanismo dopaminérgico, devendo haver interação de outros sistemas. TAKAHASHI et al., 1984, observaram também que a Ketamina, tanto como a fenciclidina, apresentam diferentes efeitos sobre o comportamento agressivo dos animais, e que tal comportamento está diretamente relacionado ao modelo experimental utilizado.

Apesar da existência de grande número de trabalhos onde são analisadas as ações farmacológicas da Ketamina, o seu verdadeiro mecanismo de ação, em especial sua atuação no sistema cardío-vascular permanece ainda pouco esclarecido.

III - OBJETIVO

O presente trabalho foi elaborado visando analisar os efeitos cãrdio-circulatõrios da Ketamina em ratos conscientes. Embora grande nũmero de trabalhos tenham sido realizados com objetivo de estudar as ações da Ketamina no sistema cardio-vascular, esse estudo ainda nã havia sido realizado em ratos conscientes. Para tal, a utilizaçãõ de uma tẽcnica especial excludiu a possibilidade de interferẽncia dos agentes anestẽsicos na manifestaçãõ do efeito induzido pela droga em questãõ, sobre o sistema cardio-vascular, principalmente nos casos de efeitos indiretos decorrentes da açãõ no Sistema Nervoso Central, como os jã descritos para a Ketamina.

IV - MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 8 ratos machos wistar, pesando entre 210 a 260 gramas, provenientes do Biotério da Divisão de Farmacologia da UFSC. Os animais foram inicialmente anestesiados com pentobarbital sódio, 30 a 40 mg/kg por via intraperitoneal. Através de uma pequena incisão cervical foram isoladas a artéria carótida comum esquerda e a veia jugular externa direita, que posteriormente foram canuladas, e as cânulas exteriorizadas na região cervical posterior.

Após o término da cirurgia os animais receberam 1/2 ml de solução salina, contendo heparina a 25 UI/ml, a cada 6 horas, de modo a minimizar a formação de coágulos dentro dos catêteres, (para maiores detalhes sobre a técnica ver POPOVIC e POPOVIC, 1960; HENING, 1969), e foram mantidos individualmente em gaiolas de plástico, em ambiente com temperatura controlada, com água e ração "ad libitum".

Decorrido um período mínimo de 24 horas após a cirurgia, tempo suficiente para a recuperação total da anestesia, foram registradas a pressão arterial e a frequência cardíaca, utilizando-se um polígrafo Beckman acoplado a transdutores de pressão marca Could. Foi estudado o efeito produzido pela ketamina, numa relação dose-efeito em 4 doses: 1,0 - 3,0 - 10 e 30 mg/kg, utilizando-se para tal sempre a via endovenosa. Uma 5ª dose (100 mg/kg) foi utilizada em caráter especulativo, porém somente registramos a pressão arterial.

Em todos os grupos experimentais foram calculadas as médias

dias acompanhadas dos respectivos erros padrões. A análise estatística dos resultados foi realizada pelo teste "t" de Student para amostras pareadas e não pareadas. Um nível de probabilidade menor ou igual a 0,05 ($P < 0,05$) foi considerado como média de significância.

V - RESULTADOS

O registro da pressão arterial e da frequência cardíaca nos animais conscientes, realizado 24 horas após a cirurgia para implante das cânulas intra-arterial e intravenosa (a. carótida comum esquerda e v. jugular externa direita), permitiu evidenciar que a técnica, além de se mostrar eficaz, não modificou os parâmetros cardiovasculares.

TABELA 1 - Valores de pressão arterial e frequência cardíaca em ratos conscientes controles e após injeção endovenosa de Ketamina.

Nº	Peso	Normal		1 mg/Kg		3mg/Kg		10 mg/Kg		30mg/Kg	
		PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC
01	260	119	320	144	360	153	410	149	400	141	420
02	250	105	312	137	400	133	350	130	390	141	384
03	240	141	295	155	310	162	330	169	300	158	330
04	240	127	310	160	320	160	340	184	380	178	430
05	230	134	370	139	360	148	370	148	400	0	0
06	210	109	380	123	400	135	410	142	450	131	430
07	210	90	330	104	330	104	360	104	260	113	230
08	220	122	410	164	410	170	390	160	370	168	440
\bar{x}		118,37	340,87	140,75	361,25	145,62	370	148,25	368,7	147	380,57
SD		16,54	40,7	20,02	39,07	21,15	30,07	42,62	60,5	22,3	76,6
E		5,86	14,4	7,10	13,85	7,5	10,88	8,6	21,4	8,44	29,0

Os resultados sumarizados na Tabela 1, e os traçados gráficos da figura 1, demonstraram que a pressão arterial média e a frequência cardíaca nos animais tratados com salina, foram respectivamente $118,37 \pm 5,86$ mmHg e $340,87 \pm 14,4$ bat/min, valores dentro da normalidade para essa espécie animal.

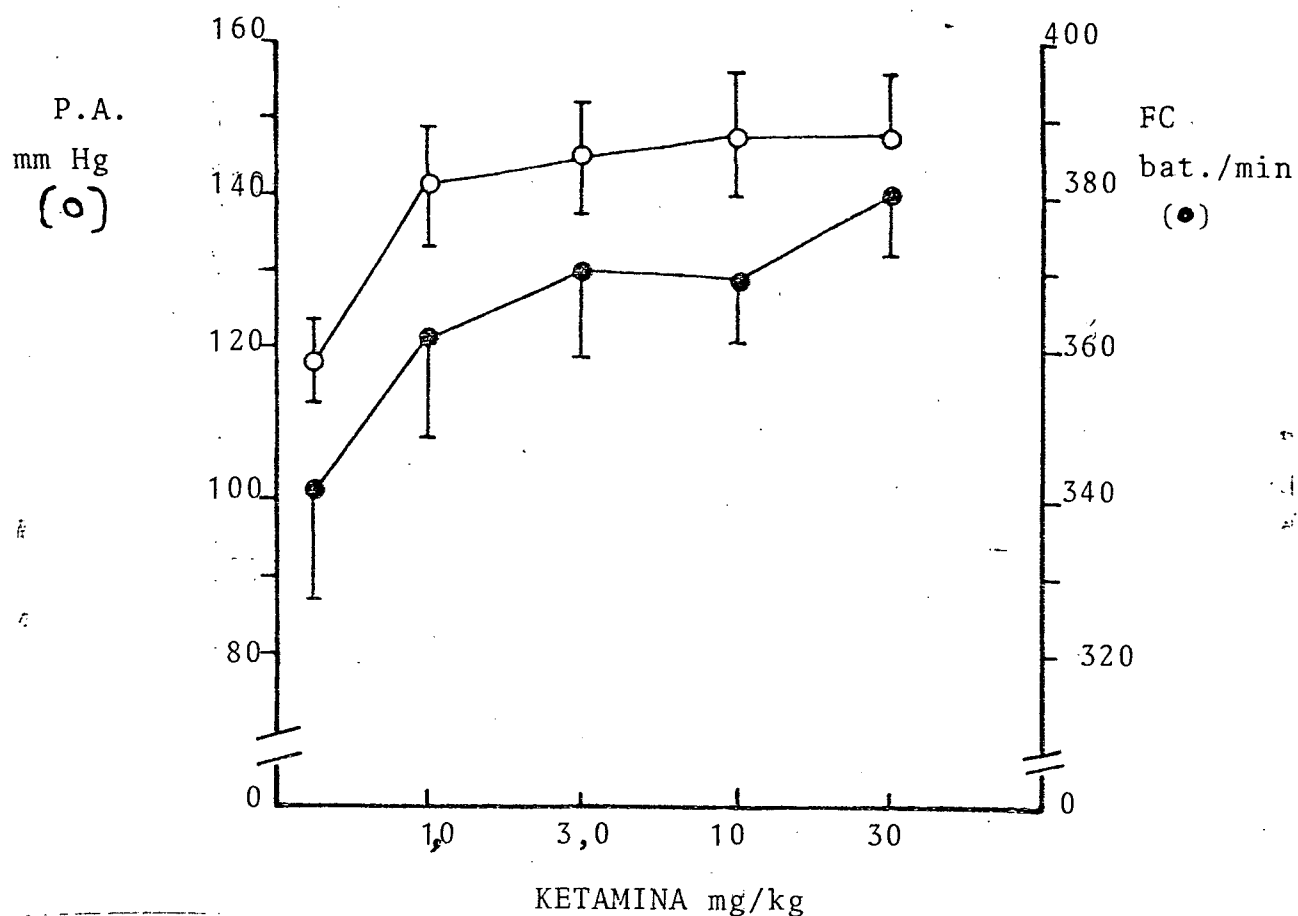


FIG.1 - Variação da pressão arterial média (PA) e da frequência cardíaca (FC) em ratos conscientes após a injeção endovenosa de Ketamina. Cada ponto representa a média de 6 a 8 animais e as barras verticais indicam os erros padrão. (p 0,05).

A administração da ketamina nas doses de 1,3 e 10 mg/Kg via endovenosa determinou um rápido e significativo aumento, dose dependente, da pressão arterial média associado com aumento da frequência cardíaca (tabela 2 e figura 1). Na dose de 30 mg/Kg a pressão arterial média continuou elevada em relação à pressão inicial (24,18%), no entanto, praticamente, no mesmo nível que nos animais injetados com 10 mg/kg de ketamina. Ao contrário, a frequência cardíaca foi ainda maior nos animais que receberam o anestésico na dose de 30 mg/kg (11,64%),

comparado a frequência cardíaca basal inicial. Ambas, o aumento da pressão arterial bem como da frequência cardíaca causadas pela Ketamina foram reversíveis e tinha duração proporcional a cada dose usada de aproximadamente 10 a 30 minutos.

Concentração maior de Ketamina (100 mg/Kg) produziu uma intensa hipotensão (48,6%) determinando também a morte em alguns animais (resultados não apresentados). Além disso, com o emprego da técnica em animais conscientes, foi possível observar que nas mesmas doses que a Ketamina determinou alterações marcantes sobre o sistema cardiovascular ela causou marcante alteração comportamental nesses animais, caracterizada por movimentos giratórios em uma mesma direção, além de grande excitação (resultados não quantificados).

TABELA 2 - Porcentagem do efeito hipertensor e aumento da frequência cardíaca após injeção de Ketamina em relação aos controles.

1 mg/Kg		3 mg/Kg		10 mg/Kg		30 mg/Kg	
PA	FC	PA	FC	PA	FC	PA	FC
18,9%	5,97%	23,02%	8,54%	25,04%	8,16%	24,18%	11,64%

VI - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo demonstram pela primeira vez que em animais conscientes a administração endovenosa de Ketamina determina um aumento dose dependente sobre a pressão arterial média e a frequência cardíaca, confirmando assim evidências descritas na literatura demonstrando que a Ketamina, quando administrada em animais anestesiados, produz marcantes alterações sobre o sistema cardiovascular (VIRTUE et al., 1967; TRABER et al., 1968, 1969, 1970; CORSEN et al., 1969; SPOREL e KANDEL, 1971; TWEED et al., 1982; ADAMS et al., 1976; NAKAJIMA et al., 1977; NOCITE et al., 1978; GOODMAN et al., 1980; BARAKA et al., 1973; ZIGMOND et al., 1971; MATSUKI et al., 1974).

Por outro lado, esses resultados são também compatíveis com evidências clínicas, onde foi verificado que o efeito anestésico produzido pela Ketamina estava associado com marcantes elevações da pressão arterial (SPOREL e KADELL, 1971; TWEED et al., 1972; TRABER, 1970; CHODOFF, 1972; ALLEN, 1974; VIRTUE et al., 1967; MILETICH et al., 1973).

Trabalhos realizados com a Ketamina utilizando diferentes preparações isoladas, ou mesmo estudos bioquímicos demonstraram que nas mesmas concentrações encontradas no plasma após administração de doses anestésicas, a Ketamina produz um bloqueio da recaptação neural e extraneural para a noradrenalina. (DUARTE et al., 1978; MILETICH, 1973; NEDERGAARD, 1974; LUNDY et al., 1984). Entre outros efeitos, o bloqueio da captação de catecolaminas pode explicar as alterações cardiovasculares causadas por esse anestésico aqui demonstrado.

A injeção endovenosa de doses mais elevadas de Ketamina (100 mg/Kg), revelou uma forte atividade hipotensora, que certamente poderia estar correlacionada com a ação desse anestésico na musculatura cardíaca e vascular. Trabalhos realizados onde foram analisadas as ações da Ketamina em preparações isoladas revelam que além das ações potenciadoras e/ou liberadoras de catecolaminas, doses elevadas dessa substância podem causar relaxamento da musculatura lisa e cardíaca, tanto por uma ação inibitória sobre o influxo de cálcio como em decorrência de bloqueio dos canais de sódio, em consequência de uma suposta atividade anestésica local (GOLDBERG et al., 1970; YAMANAKA et al., 1974; LUNDY et al., 1974; DUARTE et al., 1978, 1979; ALTURA et al., 1980; CALIXTO et al., 1983; CALIXTO e LOCH, 1985; TAKARA et al., 1986).

Mais recentemente diversos trabalhos têm demonstrado que a Ketamina pode causar alterações marcantes sobre o comportamento em animais, e que tais efeitos poderiam estar correlacionados com as ações alucinógenas descritas em pacientes submetidos, a anestesia com os derivados da fenciclidina. Experimentos realizados em animais conscientes, aqui relatados, permitiram demonstrar claramente as manifestações centrais causadas pelo efeito dessa droga, quase sempre ausentes ou mascaradas quando se utiliza animais anestesiados.. (MORATTO e TAKAHASHI, 1986; TAKAHASHI et al., 1984).

Com os resultados obtidos neste trabalho e os dados descritos na literatura podemos concluir que:

1 - A injeção endovenosa de Ketamina em ratos conscientes faz aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, e tal efeito provavelmente está ligado ao bloqueio da recaptação neuronal e

extraneuronal de noradrenalina e a liberação de catecolaminas circulantes no plasma;

2 - Doses elevadas de Ketamina induzem marcante efeito hipotensor, provavelmente devido ao bloqueio no influxo intracelular dos canais de sódio e cálcio;

3 - A Ketamina desencadeia alterações comportamentais quando administrada em ratos conscientes, e apesar desses efeitos centrais poderem estar envolvidos com o sistema dopaminérgico, seu real mecanismo ainda não está esclarecido.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ADAMS, H.R.; PARKER, J.L.; and MATHEW, B.P. - The influence of Ketamine on inotropic and chronotropic responsiveness of heart muscle. J. Pharmacol. Exp. ther. 201: 171-183, 1977.
- 02 - ALTURA, B.M.; ALTURA, B.T. and CARELLA, A. - Effects of Ketamine on vascular smooth muscle function. Br. J. Pharmacol. 70:257-267, 1980.
- 03 - BARAKA, A.; HARRISON, T. & KACHACHI, T. - Cathecolamine levels after ketamine anesthesia in man. Anesth. and Analg. 52: 198, 1973.
- 04 - BENOIT, E.; CARRATÚ, M.R.; DUBOIS, J.M. e MITOLO-CHIEPPA, D. Mechanism of action of ketamine in the current and voltage clamped myelinated nerve fibre of the frog. Br. J. Pharmac. 87: 291-97, 1986.
- 05 - BLACK, J.A.; GOLDEN, G.T. and FARIELLO, R.G. - Ketamine activation of experimental corticoreticular epilepsy. Neurology. 30: 315-18; 1980.
- 06 - CALIXTO, J.B.; AUCELIO, J.G. e DUARTE, D.F. - Inhibitory effects of Ketamine on the isolated uteri of the rat: evidence for the mechanism of action. Can. J. Physiol. Pharmacol. 61:1305-11, 1983.

- 07 - CALIXTO, J.B. e LOCH, S. - Ketamine-inhibition of calcium-induced contractions in depolarized rat uterus: a comparison with other calcium antagonists. Br.J.Pharmac. 85: 189-95, 1985.
- 08 - CHODOFF, P. - Evidence for central adrenergic action of Ketamine: report of a case. Anesth. and Analg. (Cleve), 51: 247, 1972..
- 09 - CORSEN, G.; GROVES, E.H.; GOMEZ, S.; ALLEN, R.J. - Ketamina: its place in anesthesia for neurosurgical diagnostic procedures. Anesth. Analg. 48: 181, 1969.
- 10 - DUARTE, D.F.; AUCÉLIO, J.G. e CALIXTO, J.B. - Efeitos da Ketamina sobre a captação e liberação de noradrenalina pelos terminais adrenérgicos de canais deferentes isolados de ratos. Rev. Bras. Anest. 28: 275, 1978.
- 11 - DUARTE, D.F.; AUCÉLIO, J.G. e CALIXTO, J.B. - Estudo "in vitro" das ações da Ketamina em úteros grávidos de várias espécies animais. Rev. Bras. Anest. 6: 509-16, 1979.
- 12 - FRATTA, W.; CASU, M.; BALESTRIERI, A.; LOVISELLI, A.; BIGGIO, G. and GESSA, G.L. - Failure of Ketamine to interact with opiate receptors. European J. Pharmacol. 61: 389-91, 1980.
- 13 - FUKUDA, S.; CHE SU; e LEE, Tomy J-F. - Potentiation of pressor responses to serotonin by Ketamine in isolated perfused rat mesentery- J.of Cardio. Pharm. 8: 765-70, 1986.

- 14 - GOLDBERG, A.H.; KEANE, P.W. and PHEAR, W.P. - Effects of Ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle. J. Pharmacol. Exp. ther. 175: 388-394, 1970.

- 15 - GOODMAN, L. et al. - the pharmacological basis of therapeutics. 6 th. ed. New York, Macmillan, 1980.

- 16 - HALL, P.J. and PLEUVRY, B.J. - An in vitro study of the effects of calcium on the cardiovascular actions of thiopentone, Althesin and Ketamine in the rat. J. Pharm. Pharmacol. 31: 460-465, 1979.

- 17 - HEAVNER, J.E. and BLOEDOW, D. - Ketamine kinetics: decerebrate vs. intact cats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 57: 878-81, 1979.

- 18 - HENNING, M. - Studies on the mode of action of α -methyldopa. Acta physiol. Scand. (Suppl. 322), 1969.

- 19 - HIRSHMAN, C.A.; DOWNES, E.; FARBOOD, A.; and BERGMAN, N.A. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. Br. J. Anaesth.; 51: 713-18, 1979.

- 20 - JUANG, M.S.; YONEMURA, K.; MORIOKA and TANAKA, I. - Ketamine acts on the peripheral sympathetic nervous system of guinea pigs. Anesth. Analg. 59: 45, 1980.

- 21 - KARI, H.P.; DAVIDSON, P.P.; KOHL, H.H. and KOCHHAR, M.M. - Effects of Ketamine on brain monoamine levels in rats. Res. Com. in Chem. Path. and Pharmac. 20: 475-88, 1978.

- 22 - LUNDY,P.M.; GOWDEY,C.W. and COLHOUN,E.H. - Further experimental evidence for a smooth muscle depressant effect of Ketamine. Arch. int. Pharmacodyn. 216: 57-62, 1975.

- 23 - LUNDY,P.M.; GVERZDYS,S. e FREW,R. - Ketamine: evidence of tissue specific inhibition of neuronal and extraneuronal catecholamine uptake processes. Can. J. Physiol. Pharmacol. 63:298-303, 1985.

- 24 - MAHMOODI,V.; BYRNE,A.J.; HEALY,T.E.L. and HUSSAIN,S.Z. - Effect of ketamine on transmission in sympathetic ganglia. Br. J. Anesth. 52: 371, 1980.

- 25 - MATSUKI,A.; ZSIGMOND,E.K.; MARTINER,C.A. e KOTHARY,S.P. - Efeito do brometo de pancurônio sobre a concentração de noradrenalina plasmática durante a indução com ketamina. Rev.Bras. Anest. 24: 585, 1974.

- 26 - MAYUMI,T.; DOHI,S. e TAKAHASHI,T. - Cardiovascular effects of ketamine in humans with cervical on lumbar epidural blockade. Anesth. 62: 39-43, 1985.

- 27 - MILETICH,D.J.; IVANKOVIC,A.D.; ALBRECHT,R.F.; ZAHED,B. and ILAHT, A.A. - The effect of ketamine on catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. Anesthesiology, 39: 271, 1973.

- 28 - MORATO,G.S. e TAKAHASHI,R.N. - Lack of the effect of ketamine on some dopaminergic behaviors in rats. Brazilian J.Med. Biol. Res. 19: (in edition), 1986.

- 29 - NAKAJIMA,T.; AZUMI,T.; IWASAKI,H.; KANESHIRO,S. and YATABE, Y. - Biphasic response of the SA Node of the dog heart in vitro to selective administration of ketamine. Arch. Intern. Pharmacodyn. théor. 228: 108-117, 1977.
- 30 - NEDERGAARD,O.A. - Cocaine like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. Survey of Anesthesiology, 18: 249. 1974.
- 31 - NOCITE,J.R.; VICHI,F.L. e MAGALDI,A.J.B. - Ketamina e hipertensão arterial nefrôgena: Estudo experimental em ratos. Rev. Bras. Anest. 27: 2, 1977.
- 32 - OATS,J.N.; VASEY,D.P. and WALDRON,B.A. - Effects of ketamine on the pregnant uterus. Br.J. Anaesth. 51: 1163-66,1979.
- 33 - OYAMA,T.; TOYOTA,M.; SHINOZAKI,Y. and KUDO,T. - Effects of morphine and ketamine anaesthesia and surgery on plasma concentrations of luteinizing hormone, testosterone and cortisol in man. Br. J. Anaesth. 49: 983-990. 1977.
- 34 - POPOVIC,V. and POPOVIC,P. - Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels. J.of Appl. Phys. 15: 727, 1960.
- 35 - SCHUH,F.T. - Influence of ketamine on human plasma cholinesterase. Br.J. Anaesth. 47: 1315 - 19, 1975.
- 36 - SLOGOFF,S. and ALLEN.G.W. - The role of baroreceptors in the cardiovascular response to ketamine. Anesth. Analg. (Cleve), 53: 704, 1974.

- 37 - SMITH,D.J.; PERROTTI,J.M.; MANSELL,A.L. e PHILIP,J.M. Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueductal gray region of the rat brain. Pain, 21: 253-65, 1985.

- 38 - SPOEREL,W.E.; KANDELL,P. - Clinical experience with ketamine. Canad. Anesth. Soc. J., 18:319, 1971.

- 39 - TACCA,M.Del; SOLDANI,G.; BERNARDINI,C.; PIERINI,P. and GIOMINI,M.L. - The inhibitory action of ketamine on the rat's gastric secretion. Arch. Intern. Pharmacodyn. théor. 231: 308-316, 1978.

- 40 - TAKAHASHI,R.N.; MORATO,G.S. e MONTEIRO-DE-LIMA, T.C. - Effects of ketamine of experimental animal models of aggression. Brazilian. J.Med. Biol. Res., 17: 171-78, 1984.

- 41 - TAKAHASHI,R.N.; MORATO,G.S. e RAE,G.A. - Effects of ketamine on nociception and gastrointestinal motility in mice are unaffected by naloxone. Gen. Pharmac. (in edition), 1986.

- 42 - TAKARA,H.; WADA,A.; ARITA,M.; SUMIKAWA,K. and IZUMI,F. - Ketamine inhibits Ca influx and catecholamine secretion by inhibiting Na influx in cultured bovine adrenal medullary cells. European J. Pharmacol. 125: 217-24,1986.

- 43 - TRABER,D.I.; WILSON,R.D.; PRIANO,L,L. - Differentiation of the cardiovascular effect of GI 581. Anesth. and Analg. 47:769, 1968.

- 44 - TRABER,D.L. and WILSON,R.D. - Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. Anesth. and Analg. 48: 248, 1969.
- 45 - TRABER,D.L.; PRIANO,L.L. and WILSON,R.D. - Effects of CL 1848C, a new dissociative anesthetic, on the canine cardiovascular and respiratory systems. J. Pharmacol. Exp. ther., 175:395-403, 1970.
- 46 - TRABER,D.L.; WILSON,R.D, and PRIANO,L.L. - Blockade of hypertensive response to ketamine. Anesth. and Analg. 49: 420, 1970.
- 47 - TWEED,W.A.; MINUK,M. and MYNIM,D. - Circulatory response to ketamine anesthesia. Anesthesiology, 37: 613, 1972.
- 48 - VARANO,L.; LAFORGIA,V. e VIVO,P. de - Effects of ketamine on the catecholamine containing cells of the adrenal gland of the lizard. Podarcis s. sicula raf. Res. Com. in chem. Pathol. and Pharmac. 48: 145-48, 1985.
- 49 - VIRTUE,R.W.; ALAWIS,J.M.; MORI,M.; LA FARGUE,R.F.; VOGEL, J.H. R, and MATCALF,D.R. - On anesthetic agent: 2 ortociclophenil - 2- methylamine cyclohexanone HCl (GI 581). Anesthesiology, 28:823, 1967.

- 50 - YAMANAKA, I. and DOWDY, E.G. - The effects of Ketamine on spiral-cut strips of rabbit aorta. Anesth. 40:222-227, 1974.
- 51 - ZSIGMOND, E.K.; KELSCH, R.C.; KOLHARY, S.P. e VANDNAY, L. - Concentração de noradrenalina livre no plasma durante a indução com a ketamina. Rev. Bras. Anest. 22: 443, 1972.

**TCC
UFSC
CM
0030**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0030

Autór: Felipe, Vilberto A

Título: Efeito cardiovascular da Ketamin



972802761

Ac. 253229

Ex.1 UFSC BSCCSM